Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geheimrat Professor Dr. Heffter)

Wird die Resistenz der roten Blutkörperchen durch Arsenik gesteigert?

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

Hans Thiele
Medizinalpraktikant aus Magdeburg

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der Promotion: 11. 9. 1916.

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. **Heffter**.
Referent: Prof. Dr. **Heffter**.

Dem Andenken meines lieben Bruders Karl

Oligozythämie kommt bei Anämien aller Art vor. Sowohl bei den sekundären Anämien, als auch bei der perniziösen Anämie. Spezifische, bei dieser Krankheit im Blute zirkulierende Giftsubstanzen sollen einerseits rote Blutkörperchen und Hämoglobin zerstören, andererseits auf das Knochenmark derartig vergiftend einwirken, daß seine Tätigkeit einen „Rückschlag ins Embryonale" erfahre (v. Noorden). So läßt das Blutbild bei perniziöser Anämie neben dem Auftreten einer Poikilozytose Mikro- und Makrozyten und kernhaltige rote Blutkörperchen erkennen. Dabei ist die Zahl der roten Blutkörperchen vermindert, zuweilen bis unter ½ Million im Kubikmillimeter, wobei das Blut dünn und hämoglobinarm wird und an manchen Stellen aus kaum gefärbtem Plasma bestehen kann.

Ein klinisch so ernster Symptomenkomplex kann mit dauerndem Erfolge nur unter Berücksichtigung der ätiologischen Faktoren therapeutisch beeinflußt werden.

Immerhin lehrt die klinische Erfahrung, daß eine energisch eingeleitete Arsenbehandlung (bis zu 10 mg täglich) zuweilen gute Erfolge zeitigt, namentlich unter sorgfältiger Beachtung aller hygienisch-diätetischen Erfordernisse, so daß in jedem einzelnen Falle auf eine Arsenbehandlung nur ungern verzichtet wird. Obwohl Arsenik bei einer Reihe von Dyskrasien und davon abhängigen Zuständen wie solchen Anämien, auf die Eisen keinen Einfluß hat, oft mit großem Erfolge von den Klinikern seit langer Zeit in Form der arsenigen Säure, der Fowlerschen Lösung oder in Form des Natrium cacodylicum angewandt worden ist, so sind die Ansichten der Forscher, welcher Art der Ein-

fluß des Arsens auf das Blut ist, noch wenig übereinstimmend. Die Kliniker pflegen auf Grund von am Krankenbett gesammelten Erfahrungen mit einer Arsentherapie die Vorstellung zu verknüpfen, daß die dabei erforderlichen hygienischen und diätetischen Vorschriften gleichsam der Hafer, das Arsen selbst aber die Peitsche für die blutbildenden Organe sei[1].

Diese in den Kliniken beobachteten Erfahrungen, daß durch kleine Arsendosen die Blutzusammensetzung verbessert würde, von der in der Praxis ein ausgiebiger Gebrauch gemacht wird, stehen nun in einem schwer zu erklärenden Gegensatz zu der pharmakologischen Kenntnis des Arseniks bezüglich seiner Wirkung bei der Leukämie, der Pseudoleukämie und der perniziösen Anämie.

Die hierher gehörenden Ergebnisse, soweit sie aus der Literatur bekannt sind, gehen teilweise weit auseinander, so daß man die bis jetzt angestellten Versuche über die wissenschaftliche Begründung der Arsentherapie als noch nicht endgiltig entscheidend bezeichnen darf.

Eine der ältesten Arbeiten ist die von Cutler-Bradford[2]. Diese beiden Autoren experimentierten mit Liq. Kali arsenicosi am Gesunden und einfach Anämischen, sowie an einem leukämischen Patienten. Beim Gesunden zeigt sich, daß Arsenik Abnahme der roten und weißen Blutkörperchen bedingt, namentlich bei einfacher Anämie scheint anfangs eine Vermehrung beider Arten von Blutkörperchen einzutreten, später eine entschiedene Abnahme.

In seiner Arbeit über: „Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen bei Kindern" hat Robert Stierlin[3] seine Beobachtungen veröffentlicht über den Einfluß des

---

1. Vgl. v. Noorden, Blutkrankheiten: in Merings Lehrbuch der Inneren Medizin, 1911 p. 700.
2. Zitiert nach Virchow-Hirsch. Jahresbericht 1878 I. Bd. S. 443.
3. Vgl. Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 45 S. 75.

Arsens auf die roten Blutkörperchen. Ganz unabhängig von der oben erwähnten Arbeit Cutler-Bradfords kam Stierlin zu dem Ergebnis auf Grund zahlreicher Untersuchungen des Krankenmaterials am Kinderspital Zürich, daß die bei Arsengaben eintretende Abnahme der roten Blutkörperchenzahl auch die Folge ist einer direkten Wirkung des Arsengebrauchs auf die blutbereitenden Organe, insbesondere des Knochenmarks.

Aehnliche Befunde berichtet Delpeuch[4]. Auch er findet eine Abnahme der roten Blutkörperchen unter dem Einfluß des Arsens. Gleichzeitig beobachtet Delpeuch Vermehrung des Hämoglobingehaltes der einzelnen roten Blutkörperchen ohne Vergrößerung ihres Durchmessers.

In seiner Arbeit „Ueber die angeblich blutbildende Wirkung des Arseniks“[5] zeigt E. Biernacki, daß die Steigerung der Blutkörperchenzahl nur transitorische Bedeutung habe. Dies sei eine kleinen Arsenmengen eigene Erscheinung, wobei im Knochenmark Häufung der kernhaltigen roten Blutkörperchen und Proliferation der Knochenmarkzellen zugleich erfolge. Derselbe Autor schreibt einen guten Teil des Rufes, welchen Arsenik bei den Praktikern als blutbildendes Medikament genießt, den Erfolgen bei der tatsächlichen Behandlung der „Nichtanämien“ zu, besonders derjenigen pathologischen Zustände, welche dem Gebiet der funktionellen Neurose angehören. Der längere Gebrauch sogar von ganz mäßigen Arsendosen habe zur Folge: Verschlechterung der Blutzusammensetzung in bezug auf die Blutkörperchenzahl und den Trockenrückstandgehalt, der mitunter bis zur Entwicklung einer deutlichen Hydrämie führe. Arsenik zeige — gegen die populäre Ansicht — eine dem Eisen ganz entgegengesetzte physiologische Wirkung.

Die Verschlimmerung des Blutverhältnisses — im Sinne

---

4. Zitiert nach: Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1880, Bd. I, p. 442.
5. Vergl. Wiener med. Wochenschr. 1904, p. 1161, 1216, 1276.

der Hydrämie — brauche gar nicht immer schädlich zu sein, auch das Gegenteil könne der Fall sein. Hinsichtlich der wahren perniziösen Anämie ließen sich keine Hinweise finden, daß Arsenik blutbildend wirke, obgleich bei chronischen Anämien empirisch-klinische Gründe dafür sprächen. In Fällen akuter Anämie, wie die wahre Chlorose des Pubertätsalters, Blutungen- und Rekonvaleszenten-Anämien hätten, wie Biernacki zeigt, keine wissenschaftliche Berechtigung zur Arsentherapie.

Bettmann hat den Einfluß des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark studiert[6]. Seine Arbeit hat jedoch nur toxikologische Bedeutung. Bei der Verwendung von größeren Arsendosen konstatierte Bettmann bei seinen Kaninchen Abnahme der Blutkörperchenzahl und der Färbekraft des Blutes. Hinsichtlich des relativen Verhältnisses der einzelnen Leukozytenformen äußert sich Bettmann in dem Sinne, daß die Lymphozyten zunehmen, die eosinophilen Zellen dagegen abnähmen.

Keine Vermehrung der roten Blutkörperchen findet auch Ralph Stockman und E. D. W. Greig[7], wenn sie Kaninchen Arsenik in 1 % Lösung, und in nicht giftigen Dosen subkutan injizierten. Stockman und Charteris[8] berichten von einer Abnahme der roten Blutkörperchen bei subkutaner Injektion von Arsenlösung in giftigen Dosen.

Ueber den Wirkungsmechanismus des Arsenits bei Anämien hat der Japaner Saneyoshi an der Freiburger Medizinischen Universitäts-Poliklinik gearbeitet[9]. Arsen rufe in hohen, toxischen Dosen eine mäßige Anämie hervor. Diese Arsenanämie sei eine hämolytische Anämie, und gehe, wie er beweist, mit ziemlich lebhaften regenerativen Erschei-

6. Vgl. Zieglers Beitr. z. Path. Ant., Bd. 23, p. 377.
7. Journal of Physiol. 23, 370.
8. The Journal of Pathol. and Bacteriol., Mai 1903.
9. Zeitschr. f. experim. Pathologie, Bd. 13, p. 40.

nungen einher, die besonders mit Hilfe der Methode der O_2-Zehrung deutlich gemacht werden können. In kleinen Gaben, die aber die beim Menschen angewendeten mehrfach überschritten, bewirke Arsen keine Anämie. Saneyoshi kommt auf Grund seiner sorgfältigen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Blutbild durch Arsen nicht wesentlich und nicht einheitlich verändert werde.

Im Widerspruch hierzu steht die Theorie, wie sie von Bettmann und später von Kuhn[10] entwickelt worden ist. Arsenik wirke nicht direkt reizend auf die blutbildenden Organe, sondern es erzeuge eine „periphere Hämolyse".

Während die Arbeiten von Delpeuch, Cutler und Bradford und die anderen, schon weiter oben angeführten, bereits bei therapeutischen Gaben von einer Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen infolge der Arsenwirkung berichten, stehen im Gegensatz dazu die Ergebnisse einer anderen Reihe sorgfältig ausgeführter Versuche, die zu einem fast entgegengesetzten Resultat führen.

Paul Reich[11] hat Hühnern arsenige Säure in Pillenform gegeben, mit dem Resultat, daß bei rasch ansteigenden hohen Dosen von Arsen eine beträchtliche Vermehrung der roten Blutkörperchen stattfand, vorübergehend soll eine Verminderung eingetreten sein.

Aus den angeführten Angaben geht mit Sicherheit hervor, daß hohe Dosen Arsen anders auf die roten Blutkörperchen wirken, als niedrige, obgleich auch da schon die Forscher teilweise zu verschiedenen Ergebnissen gelangt sind. Nur bei Tieren sind Versuche mit großen und kleinen Arsendosen gemacht, während alle beim Menschen ausgeführte Versuche nur mit geringen Mengen angestellt werden konnten, wodurch die Erklärung des Einflusses der Arsenwirkung auf das Blut weiter erschwert wird.

---

10. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 45.
11. Inaug.-Diss., München 1899.

Nach Zwetkoff[12] soll allerdings Arsen bei Chlorose für sich allein nicht wirksam sein, wohl aber Erfolge haben in Verbindung mit Eisen, während Brenner günstige Beeinflussung der Chlorose durch natürliche Arsenwässer beobachtet hat, indem nach Beendigung der Kur das Blutbild besser war und auch der Hämoglobingehalt eine Steigerung erfahren hatte.

Wertvoll als ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Eisen- und Arsenwirkung ist die Arbeit von G. Neuschloß aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest[13]. Neuschloß hat am normalen Tier beobachtet, wie durch mittlere Arsengaben eine mäßige Steigerung der Blutbildung eintrat, die am schilddrüsenlosen Tiere fehlte. Die gesteigerte Blutbildung durch Arsen ist abhängig vom Vorhandensein der Schilddrüse. Bei mit Phenylhydrazin anämisch gemachten Versuchstieren konnte das künstlich anämisch gemachte Tier auch ohne jede Behandlung in 12 Tagen im Mittel 43 % der verlorenen Blutkörperchen und 65 % des Hämoglobinverlustes wieder ersetzen. Durch Arsenbehandlung stiegen diese Zahlen auf 94 bezw. 84 %. Neuschloß vergleicht und identifiziert die Wirkung des Arsens auf die Blutbildung mit jener des Höhenklimas. Auch die Einschränkung der Sauerstoffversorgung kann auf die blutbildenden Organe eine anregende Wirkung haben. So erklärt sich auch die gesteigerte Funktion des Knochenmarks nach Blutverlusten, wovon man selbst bei der Bleichsucht therapeutisch Gebrauch gemacht hat, um das träge Knochenmark zur lebhafteren Tätigkeit anzuregen (Meyer-Gottlieb).

Es ist bekannt, daß bei Menschen und Tieren sich in großen Höhen die Blutkörperchenzahl und die Hämoglobinmenge vermehren, wobei als ursächliches Moment die Verminderung der Sauerstoffspannung in der Atemluft aus-

---

12. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1911, Bd. 9, p. 393.
13. Vgl. Pflügers Archiv, Bd. 161, p. 492.

schlaggebend ist. Neuschloß kommt bei seinen Versuchen zu dem Resultat, daß die therapeutische Arsenwirkung gleichfalls eine Folge von O_2-Mangel sei.

Auf Grund von bei Kaninchen angestellten Versuchen kommt Johannes Hofmann[14] zu dem Ergebnis, daß die Zahl der roten Blutkörperchen durch den Einfluß des Arsens sich in allen Fällen erhöhe, tötlichen sowohl als nicht tötlichen, während der Dauer der Beobachtung. Diese Vermehrung sei, wie es Hofmann darstellt, nicht nur eine aktive, sondern teilweise auch eine passive, verursacht durch die Eindickung, welche das Blut erleide, und der man ebenso wie dem Sinken des Blutdrucks durch Kochsalzinfusionen wirksam begegnen könne.

Gunn und Feltham[15] haben in ihrer aus dem pharmakologischen Institut der Universität Edinburg stammenden Arbeit: „An Action of Arsenic on the Red Blood corpuscles and a Theory of the Blood Defection in pernicious Anaemia" und später in der Arbeit: „The anti-haemolytic Action of Arsenic" zeigen zu können gemeint, daß Arsenik die Resistenz der roten Blutkörperchen steigere gegenüber hämolytisch wirkenden Agentien, wie solche bei der perniziösen Anämie von Bedeutung wären. Als hämolytisch wirkende Substanzen benutzten diese Forscher bei ihren Versuchen neben destilliertem Wasser noch Cyclamin und Glycocholate. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollten beweisen, daß, wenn das beobachtete Menschenblut vorher mit Arsenik oder auch mit Natriumarsenit behandelt worden war, sich eine deutliche Schutzwirkung gegenüber diesen hämolytisch wirkenden Substanzen zeige.

Würde diese von Gunn und Feltham aufgestellte Theorie sich als für alle Fälle erwiesen bewähren, so wäre auch die Frage der wissenschaftlichen Begründung der Arsentherapie bei perniziöser Anämie wesentlich geklärt, und

14. Inaug.-Diss., Leipzig 1906.

15. Vgl. The British Medical Journal 1908, II. Vol., p. 145; 1911, vol. I, 134.

die empirisch gefundenen Beobachtungen hätten eine experimentelle Bestätigung erfahren.

Die folgende Tabelle soll die Versuchsanordnung erläutern, wie sie Gunn benutzt hat:

Röhrchen:	A	B	C
Blutkörperchen-aufschwemmung	0,5 ccm	0,5 ccm	—
As_2O_3-Lösung 1:5000	0,5 ccm	—	—
8,5 %-Kochsalzlösung	—	0,5 ccm	1,5 ccm
1 Stunde Pause: bei Zimmertemperatur			
Aq. dest.	1 ccm	1 ccm	—
Resultat:	leichte Lyse	kompl. Lyse	keine Lyse

Wegen der großen Bedeutung der wissenschaftlichen Begründung der Arsentherapie schien es nun geboten, die Versuche von Gunn und Felthann nachzuprüfen, was bis jetzt noch nicht geschehen war.

Unter gleichen oder ähnlichen Bedingungen wie die Engländer Gunn und Feltham habe ich untersucht, außer beim Menschenblut, auch bei anderen Blutarten, beim Rinder-, Hammel-, Schweine- und Kaninchenblut die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Substanzen, von denen außer destilliertem Wasser, Cyclamin, Natriumglycocholat und Saponin auch noch Aalserum benutzt wurde, durch Arsenik oder durch Natriumarsenitzusatz zu steigern.

Nachdem durch quantitative Versuche die wirksame Grenze der benutzten hämolytischen Substanzen bestimmt war, wurde versucht, durch Arsenzusatz, die Resistenz der Blutkörperchen gegenüber der hämolytischen Wirkung zu steigern. Das für diese Versuche benutzte Blut war in den meisten Fällen frisch vom Schlachthof bezogen worden, oder im Institut selbst gewonnen. In fast allen Fällen wurde durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung eine 3 %-Blutaufschwemmung hergestellt.

In einzelnen Fällen war durch sorgfältiges Zentrifugieren das benutzte Blut vorher gewaschen worden, was in der Tabelle besonders vermerkt wurde. Das Resultat wurde jedoch auch dadurch keineswegs wesentlich beeinflußt.

Arsen wurde in fallenden Mengen benutzt, indem eine As_2O_3-Lösung zuerst von einer Verdünnung 1:1000 verwendet wurde. Weitere angewandte Verdünnungen führten schließlich zu einer As_2O_3-Lösung von 1:512000. Ebenso wurden Natriumarsenitlösungen benutzt.

Jedesmal, sobald die Flüssigkeit, wie es die Tabelle anzeigt, in ein Röhrchen hineingetan worden war, wurde das betreffende Röhrchen tüchtig geschüttelt.

Röhrchen ohne Arsenzusatz waren die mit K_1 und K_2 in den Tabellen bezeichneten Röhrchen, die zur Kontrolle dienten.

Der Grad der inzwischen eingetretenen Hämolyse wurde danach beurteilt, ob die Schrift eines Bogens Zeitungspapiers erkannt werden konnte, und ob entsprechend deutlich. Dieser Bogen Zeitungspapier war unmittelbar hinter den als Versuchsröhrchen dienenden kleinen Reagensgläsern befestigt.

Bei allen angestellten Versuchen war Zimmertemperatur vorhanden. Der Grad der eingetretenen Hämolyse wurde in der Weise bezeichnet, daß eine nur leichte Lyse mit einem +, eine unvollständige Lyse durch ++, und schließlich die eingetretene komplette Lyse durch +++ notiert wurde. Die Resultate dieser von mir angestellten Versuche, deren Versuchsanordnung im einzelnen noch die nun folgenden Tabellen erläutern sollen, sind entsprechend den verschiedenen hämolytischen Substanzen in besondere Gruppen geteilt:

A) Versuche mit destilliertem Wasser (Tabelle 1—3);
B) Versuche mit Cyclaminlösung (Tabelle 4—6);
C) Versuche mit Saponinlösung (Tabelle 7—8);
D) Versuche mit Chloralhydratlösung (Tabelle 9—10);
E) Versuche mit Glycocholate (Tabelle 11—14).

A) Versuche mit destilliertem Wasser. (Tabelle 1—3.)

Tabelle 1.

1. Juli.

Frisches Schweineblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Aq. dest. ccm	Resultat nach: 1 h	2 h	3 h
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1,5	0	++	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1,5	0	++	+++
1	1:1000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
2	1:2000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
3	1:4000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
4	1:8000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
5	1:16 000 1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	0	++	+++
6	1:32 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
7	1:64 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
8	1:128 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
9	1:256 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
10	1:512 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++

Tabelle 2.

13. Juli.

Gewaschenes und frisches Kaninchenblut.

Röhrchen Nr.	Natrium-arsenitlsg.	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Aq. dest.	Resultat nach: 1 h	2 h
					ccm		
K_1	—	1 ccm	1 ccm		0,7	0	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		0,7	0	+++
1	1:1000 1 ccm	—	„		„	0	+++
2	1:2000 1 ccm	—	„		„	0	+++
3	1:4000 1 ccm	—	„		„	0	+++
4	1:8000 1 ccm	—	„		„	0	+++
5	1:16 000 1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	0	+++
6	1:32 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
7	1:64 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
8	1:128 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
9	1:256 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
10	1:512 000 1 ccm	—	„		„	0	+++

Das für diesen Versuch erforderliche Menschenblut war kurz vorher mir aus der Ellbogenvene entnommen worden.

Tabelle 3.

3. Juli.

Frisches Menschenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Aq. dest.	Resultat nach: 15'	$1^1/_2$ h	48 h
					ccm			
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1	0	0	++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1	0	0	++
1	1:1000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
2	1:2000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
3	1:4000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
4	1:8000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
5	1:16000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
6	1:32000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
7	1:64000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
8	1:128000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
9	1:256000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++
10	1:512000							
	1 ccm	—	„		„	0	0	++

15 Min. Pause - Umschütteln

B) Versuche mit cyclamin-Lösung.
(Tabelle 4—6.)

19. Juli.

Frisches Kaninchenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Cyclamin-Lsg. 1 : 40000	Resultat nach: 15′
					ccm	
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
1	1 : 1000					
	1 ccm	—	„		„	+++
2	1 : 2000					
	1 ccm	—	„		„	+++
3	1 : 4000					
	1 ccm	—	„		„	+++
4	1 : 8000					
	1 ccm	—	„		„	+++
5	1 : 16 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
6	1 : 32 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
7	1 : 64 000					
	1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	+++
8	1 : 128 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
9	1 : 256 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
10	1 : 512 000					
	1 ccm	—	„		„	+++

Tabelle 5.

4. Juli.

Frisches Rinderblut.

Röhrchen Nr.	Natrium-arsenitlsg.	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Cyclamin-Lsg. 1 : 40000	Resultat nach: 15′
					ccm	
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
1	1:1000					
	1 ccm	—	„		„	+++
2	1:2000					
	1 ccm	—	„		„	+++
3	1:4000					
	1 ccm	—	„		„	+++
4	1:8000					
	1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütten	„	+++
5	1:16000					
	1 ccm	—	„		„	+++
6	1:32000					
	1 ccm	—	„		„	+++
7	1:64000					
	1 ccm	—	„		„	+++
8	1:128000					
	1 ccm	—	„		„	+++
9	1:256000					
	1 ccm	—	„		„	+++
10	1:512000					
	1 ccm	—	„		„	+++

Tabelle 6.

8. Juli.

Rinderblut.

Röhrchen Nr.	Natrium-arsenitlsg.	8,5 % Kochs.-Lsg.	2 % Blut	Cyclamin-Lsg. 1 : 30000	Resultat nach: 15'
				ccm	
K_1	—	1 ccm	1 ccm	1	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm	1	+++
1	1 : 1000 1 ccm	—	„	„	+++
2	1 : 2000 1 ccm	—	„	„	+++
3	1 : 4000 1 ccm	—	„	„	+++
4	1 : 8000 1 ccm	—	„	„	+++
5	1 : 16 000 1 ccm	—	„	„	+++
6	1 : 32 000 1 ccm	—	„	„	+++
7	1 : 64 000 1 ccm	—	„	„	+++
8	1 : 128 000 1 ccm	—	„	„	+++
9	1 : 256 000 1 ccm	—	„	„	+++
10	1 : 512 000 1 ccm	—	„	„	+++

15 Min. Pause - Umschütteln

c) Versuche mit Saponin-Lösung.

(Tabelle 7—8.)

Tabelle 7.

21. Juni.

Frisches Hammelblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	4 % Blut	Saponin-Lsg. 1 : 4000	Resultat nach: 15′	30′	2 h	3 h
				ccm				
K_1	—	1 ccm	1 ccm	1	0	+	++	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm	1	0	+	++	+++
1	1 : 1000							
	1 ccm	—	„	„	0	++	++	+++
2	1 : 2000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
3	1 : 4000							
	1 ccm	—	„	„	mißglückt			
4	1 : 8000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
5	1 : 16 000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
6	1 : 32 000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
7	1 : 64 000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
8	1 : 128 000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
9	1 : 256 000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++
10	1 : 512 000							
	1 ccm	—	„	„	0	+	++	+++

15 Min. Pause - Umschütteln

Umschütteln

Tabelle 8.

3. Juli.

Menschenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Saponin-Lsg. 1 : 5000	Resultat nach 15′
					ccm	
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
1	1 : 1000 1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	+++
2	1 : 2000 1 ccm	—	„		„	+++
3	1 : 4000 1 ccm	—	„		„	+++
4	1 : 8000 1 ccm	—	„		„	+++
5	1 : 16 000 1 ccm	—	„		„	+++
6	1 : 32 000 1 ccm	—	„		„	+++
7	1 : 64 000 1 ccm	—	„		„	+++
8	1 : 128 000 1 ccm	—	„		„	+++
9	1 : 256 000 1 ccm	—	„		„	+++
10	1 : 512 000 1 ccm	—	„		„	+++

Dieser Versuch, wobei die hämolytische Wirkung des Saponins auf das Menschenblut zur Geltung kommt, läßt auch erkennen, daß eine Blutart um so resistenter gegen Wasser ist, je weniger resistent sie gegen Saponin ist, ein Phänomen, das auch Rywosch schon beobachtet hat (vgl. Pflügers Arch. 116, 1907, 229).

D) Versuche mit Chloralhydrat-Lösung.

(Tabelle 9—10.)

Tabelle 9.

16. Juli.

Frisches, aus der Ohrvene entnommenes Kaninchenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut	6 % Chloral-Hydrat-Lsg.	Resultat nach: 1 h	$2^1/_2$ h	24 h
				ccm			
K_1	—	1 ccm	1 ccm	1	0	++	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm	1	0	++	+++
1	1:1000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
2	1:2000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
3	1:4000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
4	1:8000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
5	1:16000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
6	1:32000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
7	1:64000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
8	1:128000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
9	1:256000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++
10	1:512000						
	1 ccm	—	„	„	0	++	+++

15 Min. Pause - Umschütteln

Tabelle 10.

3. Juli.

Frisches Menschenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut	6 % Chloral-Hydrat-Lsg.	Resultat nach: 15′	30′
				ccm		
K_1	—	1 ccm	1 ccm	1	++	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm	1	++	+++
1	1:1000 1 ccm	—	„	„	0	+++
2	1:2000 1 ccm	—	„	„	0	+++
3	1:4000 1 ccm	—	„	„	+	+++
4	1:8000 1 ccm	—	„	„	++	+++
5	1:16 000 1 ccm	—	„	„	++	+++
6	1:32 000 1 ccm	—	„	„	++	+++
7	1:64 000 1 ccm	—	„	„	++	+++
8	1:128 000 1 ccm	—	„	„	++	+++
9	1:256 000 1 ccm	—	„	„	++	+++
10	1:512 000 1 ccm	—	„	„	++	+++

15 Min. Pause - Umschütteln

Bei diesem Versuch mußte man zunächst den Eindruck gewinnen, daß in der Tat das Arsen eine Schutzwirkung gegenüber dem hämolytischen Einfluß des Chloralhydrats habe. Aber schon kurze Zeit später verschwand die vermeintliche Schutzwirkung, indem in allen Röhrchen vollständige Hämolyse eintrat.

E) Versuche mit Glycocholate.
(Tabelle 11—14.)

Tabelle 11.

11. Juli.

Altes Rinderblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_5-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Natr. Glycochol.-Lsg. 1 : 100	Resultat nach: 1 h	2 h	3 h
					ccm			
K_1	—	1 ccm	1 ccm		2	0	++	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		2	0	++	+++
1	1 : 1000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
2	1 : 2000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
3	1 : 4000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
4	1 : 8000 1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	0	++	+++
5	1 : 16 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
6	1 : 32 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
7	1 : 64 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
8	1 : 128 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
9	1 : 256 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++
10	1 : 512 000 1 ccm	—	„		„	0	++	+++

Tabelle 12.

11. Juli.

Altes Rinderblut.

Röhrchen Nr.	Natrium-arsenitlsg.	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Natr. Glyco-cholat-Lsg. 1 : 100	Resultat nach: 1 h	2 h	3 h
					ccm			
K_1	—	1 ccm	1 ccm		2	0	0	
K_2	—	1 ccm	1 ccm		2	0	0	
1	1 : 1000 1 ccm	—	„		„	0	0	
2	1 : 2000 1 ccm	—	„		„	0	0	
3	1 : 4000 1 ccm	—	„		„	0	0	
4	1 : 8000 1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	0	0	
5	1 : 16 000 1 ccm	—	„		„	0	0	
6	1 : 32 000 1 ccm	—	„		„	0	0	
7	1 : 64 000 1 ccm	—	„		„	0	0	
8	1 : 128 000 1 ccm	—	„		„	0	0	
9	1 : 256 000 1 ccm	—	„		„	0	0	
10	1 : 512 000 1 ccm	—	„		„	0	0	

Tabelle 13.

13. Juli.

Gewaschenes und frisches Kaninchenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut	Natr. Glycochol.-Lsg.	1 : 100	Resultat nach 15′
					ccm	
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1	+++
1	1 : 1000					
	1 ccm	—	„		„	+++
2	1 : 2000					
	1 ccm	—	„		„	+++
3	1 : 4000					
	1 ccm	—	„		„	+++
4	1 : 8000					
	1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	+++
5	1 : 16 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
6	1 : 32 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
7	1 : 64 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
8	1 : 128 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
9	1 : 256 000					
	1 ccm	—	„		„	+++
10	1 : 512 000					
	1 ccm	—	„		„	+++

Tabelle 14.

13. Juli.

Gewaschenes und frisches Kaninchenblut.

Röhrchen Nr.	As_2O_3-Lösung	8,5 % Kochs.-Lsg.	3 % Blut		Natr. Glycochol.-Lsg. 1 : 1000	Resultat nach: 1 h	$2^1/_2$ h
					ccm		
K_1	—	1 ccm	1 ccm		1	0	+++
K_2	—	1 ccm	1 ccm		1	0	+++
1	1 : 1000 1 ccm	—	„	15 Min. Pause - Umschütteln	„	0	+++
2	1 : 2000 1 ccm	—	„		„	0	+++
3	1 : 4000 1 ccm	—	„		„	0	+++
4	1 : 8000 1 ccm	—	„		„	0	+++
5	1 : 16 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
6	1 : 32 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
7	1 : 64 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
8	1 : 128 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
9	1 : 256 000 1 ccm	—	„		„	0	+++
10	1 : 512 000 1 ccm	—	„		„	0	+++

Aus diesen Versuchen, wie sie die Tabellen erläutern, ergibt sich im Gegensatz zu den von Gunn und Feltham gefundenen Resultaten kein bemerkenswerter Einfluß des Arseniks auf die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber den angewandten Giften. Es war jedoch nicht auszuschließen, daß sehr kleine Differenzen, die durch die angewandte Methode nicht nachgewiesen wurden, zugunsten des Arseniks vorhanden wären.

Um die Methode der Bestimmung der eingetretenen Hämolyse genauer zu gestalten, wurde der Chromophotometer nach Dr. Plesch benutzt, der zur kolorimetrischen Bestimmung der Konzentration von Farblösungen dient[16].

Im übrigen war, wie die beigefügten Tabellen erkennen lassen, die Methode der Technik die gleiche wie bei den früher beschriebenen Versuchen, nur daß der kolorimetrischen Bestimmung ein gründliches Zentrifugieren der Flüssigkeitsmengen, 15 Minuten lang, vorausging.

Vorausgeschickte vergleichende Versuche mit hämolysierten Blutaufschwemmungen ohne Arsenzusatz zeigten, daß Unterschiede bis zu 8 % innerhalb der Fehlergrenze liegen, die durch kaum vermeidliche Fehler beim Pipettieren und schon durch ganz geringe Trübungen wegen der Lichtresorption bei der großen Empfindlichkeit des Apparates entstehen können.

Als sogenannte Testlösung, deren Konzentration als bekannt angenommen wird, wurde jedesmal die Flüssigkeit aus Röhrchen II benutzt, d. h. die Flüssigkeit ohne Arsenzusatz. Die gesuchte Konzentration der zu untersuchenden Flüssigkeit, also in unserem Falle die Flüssigkeit aus Röhrchen I, befand sich im Tauchtrog. Da der Apparat so eingerichtet ist, daß ein umgekehrtes Verhältnis zwischen

---

16. Der hierbei benutzte Apparat ist in den Werkstätten von Franz Schmidt und Haensch ausgeführt (Präzisions-Mechanik und Optik), Berlin S. 42, Prinzessinnenstr. 16.

Konzentration und Schichtdicke besteht, so ließ sich die gesuchte Konzentration in jedem Falle leicht berechnen.

Bei jeder Berechnung wurde so verfahren, daß der Durchschnittswert mindestens dreier Ablesungen festgestellt wurde. Das sich daraus ergebende Resultat, in Hb-Prozenten ausgedrückt, habe ich jedesmal bei dem betreffenden Versuch in der Tabelle vermerkt. Der Hb-Gehalt einer arsenfreien Vergleichslösung wurde hierbei gleich 100 gesetzt.

Tabelle 15.

8. Juli.

Rinderblut + destilliertes Wasser.

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: Natriumarsenitlösg. 1 : 100 000	25 ccm: Kochsalzlösg. 8,5 %
15 Minuten Pause — Umschütteln	
25 ccm: Aq. dest.	ebenso
Nach 15 Minuten centrifugiert	
Resultat: **106** %.	

Tabelle 16.

29. Juni.

Rinderblut + destilliertes Wasser.

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1 : 20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %
15 Minuten Pause — Umschütteln	
20 ccm: Aq. dest.	ebenso
Nach 15 Minuten centrifugiert	
Resultat: **94,6** %.	

Tabelle 17.

3. Juli.

Menschenblut + destilliertes Wasser.

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %

15 Minuten Pause — Umschütteln

37,5 ccm: Aq. dest.	ebenso

Nach 15 Minuten centrifugiert

Resultat: **94** %.

Tabelle 18.

2. Juli.

Schweineblut + Cyclamin-Lösung (1:120 000).

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %

30 Minuten Pause — Umschütteln

25 ccm: Cyclaminlösung 1:40 000	ebenso

30 Minuten Pause, umgeschüttelt und dann centrifugiert.

Resultat: **91** %.

Dieser und der nächstfolgende Versuch zeigen, wie der Eintritt der Lyse auch unabhängig bleibt von den zeitlichen Verhältnissen.

Tabelle 19.

2. Juli.

Schweineblut + Cyclamin-Lösung (1:40 000).

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %

1 Stunde Pause — Umschütteln

25 ccm: Cyclaminlösung 1:40 000	ebenso

30 Minuten später: centrifugiert

Resultat: 94 %.

Tabelle 20.

28. Juni.

Rinderblut + Cyclamin-Lösung (1:40 000).

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %

15 Minuten Pause — Umschütteln

25 ccm: Cyclaminlösung 1:40 000	ebenso

Nach 15 Minuten centrifugiert

Resultat: 98,1 %.

Tabelle 21.

25. Juni.

Hammelblut + Saponin-Lösung (1:5000).

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %

15 Minuten Pause — Umschütteln

25 ccm: Saponinlösung 1:5000	ebenso

15 Minuten Pause — 10 Minuten: centrifugiert

Resultat: **98,3** %.

Tabelle 22.

25. Juni.

Rinderblut + Saponin-Lösung (1:4000).

I	II
25 ccm: 5 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %

15 Minuten Pause — Umschütteln

25 ccm: Saponinlösung 1:4000	ebenso

Nach 15 Minuten centrifugiert

Resultat: **92,7** %.

Tabelle 23.

30. Juni.

Rinderblut + Chloralhydrat-Lösung (6 %).

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %
15 Minuten Pause — Umschütteln	
50 ccm: Chloralhydratlösung 6 %	ebenso
Nach 15 Minuten centrifugiert	
Resultat: 98 %.	

Tabelle 24.

15. Juli.

Frisches Kaninchenblut + Natriumglycocholat-Lösung (1:100).

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %
15 Minuten Pause — Umschütteln	
25 ccm: Natriumglycocholatlösung 1:100	ebenso
Nach 30 Minuten centrifugiert	
Resultat: 94 %.	

Als hämolytische Substanz bei dem jetzt folgenden Versuch ist Aalserum benutzt worden. Zur Gewinnung des

Aalserums wurde in der Weise verfahren, daß ein Aal auf dem Operationstisch fixiert wurde, dann wurde die Aorta aufgesucht, und von hier das Blut durch eine eingeführte Kanüle erhalten. Das so gewonnene Aalblut wurde ½ Stunde im Eisschrank abgekühlt, und dann ebenso lange centrifugiert. Hierbei ergab sich, daß ein etwa ein Pfund schwerer Aal nicht mehr als 2 ccm Serum liefert. Die hämolytische Wirkung des Aalserums zeigt der nun folgende Versuch:

Tabelle 25.

13. Juli.

Frisches Kaninchenblut + Aalserum.

I	II
25 ccm: 3 % Blut	ebenso
25 ccm: A_2O_3-Lösung 1:20 000	25 ccm: Kochsalzlösung 8,5 %
15 Minuten Pause — Umschütteln	
15 ccm: Aalserumlösung 1:10	ebenso
24 Stunden Pause — centrifugiert	
Resultat: 98 %.	

Betrachtet man im Zusammenhang die gefundenen Werte der colorimetrischen Versuche, so kann man nicht den Eindruck gewinnen, daß sie den Versuchen, wie sie die Tabellen Nr. 1 bis 14 erläutern, wesentlich widersprechen. Wenn man berücksichtigt, daß, wie bereits gezeigt, die kleinen Differenzen bei den verschiedenen Versuchen bei der Feinheit der angewandten Methode innerhalb der Fehlergrenze liegen, so kann keiner der ausgeführten Versuche einen Beweis dafür liefern, daß eine wesentliche Schutzwirkung, hervorgerufen durch Arsenik oder Natriumarsenit, zugunsten der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Substanzen besteht.

Zusammenfassende Schlußbemerkung.

Die meiner Arbeit zugrunde liegende Frage, ob die Resistenz der roten Blutkörperchen durch Arsenik gesteigert werde, kann ich nach den Ergebnissen der ausgeführten Versuche nicht bejahen. Die Theorie, wie sie Gunn und Feltham aufgestellt haben, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Substanzen, wie es destilliertes Wasser, Saponin, Cyclamin und Glycocholate sind, durch Arsen gesteigert würde, habe ich experimentell nicht bestätigen können.

An dieser Stelle sei mir gestattet, dem Direktor des Instituts, Herrn Regierungs- und Geheimen Medizinalrat Professor Dr. Heffter, für die gütige Ueberlassung des Themas und für das mir erwiesene Wohlwollen meinen ehrerbietigsten Dank sagen zu dürfen.

Auch Herrn Dr. Joachimoglu, Assistenten am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin, fühle ich mich zu ergebenstem Danke verpflichtet für die mir stets freundlichst gewährte Unterstützung.

Literatur.

Biernacki, Wiener med. Wochenschrift 1904.
Bettmann, Zieglers Beiträge zur path. Anatomie, Bd. 23.
Cutler-Bradford, Virchow-Hirschs Jahresbericht, 1878.
Delpeuch, Virchow-Hirschs Jahresbericht, 1880.
Gunn u. Feltham, The British Medical Journal 1908, II, 1911, I.
Hofmann, Johannes, Inaugural-Dissertation, Leipzig 1906.
Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie.
Mering's Lehrbuch der Inneren Medizin.
Meyer-Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie.
Neuschloß, Pflügers Archiv, Bd. 161.
Reich, Paul, Inaugural-Dissertation, München 1899.
Rywosch, Pflügers Archiv 116, 1907, 229.
Saneyoshi, Zeitschrift f. experim. Pathologie u. Therapie, Bd. 13.
Stierlin, Archiv für klinische Medizin, Bd. 45.
Stockman, The British Medical Journal 1893, Bd. 1.
Zwetkoff, Zeitschrift für experim. Pathologie, Bd. 9.

Lebenslauf.

Ich, Hans Heinrich Thiele, evangelischer Konfession, wurde am 4. Juni 1888 zu Magdeburg geboren als Sohn des Baumeisters Albert Thiele und seiner Ehefrau Martha, geb. Friedrich. Nach bestandener Reifeprüfung ließ ich mich im Herbst 1910 an der Universität Berlin immatrikulieren, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Ich studierte in Berlin, mit Ausnahme des S. S. 1912 und des W. S. 1912-13, die ich an der Universität Freiburg verbrachte.

Am 26. April 1913 bestand ich die ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtzensur „gut".

Die ärztliche Staatsprüfung vor der Königlichen Prüfungskommission zu Berlin bestand ich am 27. August 1915 mit dem Prädikat „gut".

Im Frühjahr 1914 famulierte ich auf der inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg. Als Medizinalpraktikant war ich zunächst an der Chirurgischen-Universitätsklinik in der Charité beschäftigt, seit dem 1. November 1915 bin ich auf der Inneren Abteilung des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses zu Berlin-Lichterfelde tätig.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Uebungen, Kurse und Kliniken der Herren Professoren: In Freiburg: Doflein, Gaupp, Keibel, v. Kries, Mangold und Oltmanns; in Berlin: Axhausen, Bonhoeffer, Brugsch, Ceelen, Czerny, Diels, Fleischmann, Flügge, Franz, Gabriel, Goldscheider, Greeff, Heffter, Hertwig, Heymann, Hildebrandt, His, Joachimsthal, Killian, Köhler, Lesser, Orth, Pagel, Passow, Steudel, Stickel, Straßmann, Waldeyer und Westenhöfer.

Ihnen allen gilt mein aufrichtiger Dank.